

Gras-Ozimek Jordi, Kozińska Urszula. Pain treatment in patients with renal insufficiency. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):491-500. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.051>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.051>
<https://zenodo.org/record/6991821>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. l.p. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 29.07.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 15.08.2022.

Leczenie bólu u pacjentów z niewydolnością nerek Pain treatment in patients with renal insufficiency

Gras-Ozimek Jordi ^{A,B,C,D,E,F} - jordigrasozimek@gmail.com, ORCID number 0000-0003-4589-9796. Prywatna Praktyka Lekarska, Aleja Wilanowska 93/8, 02-765 Warszawa
Kozińska Urszula ^{C,D,E} - u.kozinska@gmail.com, ORCID number 0000-0002-4718-2986
Prywatna Praktyka Lekarska, Gen.J.Skrzyneckiego 4, 35-607 Rzeszów
A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych,
D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu.

Abstract

Pain treatment in patients with renal insufficiency

Gras-Ozimek Jordi - Private Medical Practice

Kozińska Urszula - Private Medical Practice

Chronic pain is experienced by the majority of patients with renal insufficiency. Pain management in patients with chronic kidney disease is difficult because a significant part of painkillers is excreted through the kidneys, therefore side effects are more common among this population. The aim of this review is to draw attention to the available pain management options in patients with CKD based on an analysis of published articles. The following article is based on the literature found in the pubmed database. Treatment should include pharmacological, non-pharmacological methods and treatment of comorbidities, whereas patients should be carefully monitored for side effects and possible complications. More research is needed in this area.

Keywords: pain management, renal insufficiency, chronic pain, chronic kidney disease

Streszczenie

Leczenie bólu u pacjentów z niewydolnością nerek

Gras-Ozimek Jordi - Prywatna Praktyka Lekarska

Kozińska Urszula - Prywatna Praktyka Lekarska

Przewlekły ból zgłaszany jest przez większość pacjentów z niewydolnością nerek. Leczenie bólu w tej populacji chorych jest utrudnione, gdyż znaczna część leków przeciwbólowych wydalana jest z ustroju przez nerki, w związku z czym potencjalne działania niepożądane występują częściej. Celem prezentowanego przeglądu jest zwrócenie uwagi na dostępne możliwości leczenia bólu u pacjentów z niewydolnością nerek w oparciu o analizę opublikowanych artykułów. Poniższy artykuł opiera się na piśmiennictwie znalezionym w bazie danych pubmed. Leczenie powinno uwzględniać metody farmakologiczne,

niefarmakologiczne i leczenie chorób współistniejących, a pacjenci wymagają szczególnej obserwacji pod względem działań niepożądanych i ewentualnych powikłań. Niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.

Słowa kluczowe: pain management, renal insufficiency, chronic pain, chronic kidney disease

Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek dotyka średnio 10-15% populacji na całym świecie [15,52]. Ból przewlekły jest częstym objawem doświadczanym przez pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i schyłkową niewydolnością nerek- ponad 58% odczuwa ból, a około 49% pacjentów zgłasza umiarkowany lub silny ból, niezależnie od tego, czy są leczeni dializami, czy leczeni zachowawczo [12,14,42]. Wieloczynnikowa etiologia bólu i częste choroby współistniejące u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek skutkują różnymi rodzajami bólu (neuropatyczny, nocycyptywny lub oba) [9,26]. Poza powszechnymi, występującymi w populacji ogólnej, przyczynami dolegliwości bólowych, ból u chorych z niewydolnością nerek może być spowodowany dodatkowo chorobami kości (osteodystrofia nerkowa, osteomalacja), nerek (wielotorbielowatość nerek), a także neuropatią mocznicową [70]. Ból jest źródłem cierpienia, obniża jakość życia chorych, wpływając niekorzystnie na codzienne funkcjonowanie, na jakość życia związaną ze zdrowiem, przestrzeganie zaleceń dializ, korzystanie z opieki zdrowotnej i śmiertelność [13,17,25,64]. Źle leczony ból może również nasilać lub przyczyniać się do wystąpienia depresji czy lęku [32]. Leczenie bólu u pacjentów z niewydolnością nerek wymaga znajomości farmakokinetyki leków oraz ich interakcji, a u pacjentów dializowanych należy również uwzględnić usuwanie analgetyku podczas zabiegu dializy [51,53]. Nerki obok wątroby należą do głównych narządów metabolizujących i eliminujących leki, zatem niewydolność nerek może mieć istotny wpływ na farmakokinetykę leków [52]. Niewydolność nerek ma wpływ na absorpcję, dystrybucję oraz metabolizm leków. W przebiegu niewydolności nerek obserwuje się również obniżone wiązanie leków z białkami osocza, upośledzoną aktywność enzymów metabolizujących leki i ich transporterów [52]. Niekorzystny wpływ na proces eliminacji leków prowadzi do wzrostu osoczowych stężeń leków i do zwiększonego ryzyka toksyczności i działań niepożądanych [37,52,62]. Z powodu obawy przed niekorzystnym wpływem leków przeciwbólowych na funkcję nerek, ból w tej grupie pacjentów często jest nieleczony lub leczony w sposób niesatysfakcjonujący [70]. Co więcej, w populacji chorych z niewydolnością nerek występuje nieproporcjonalnie częste stosowanie opioidów, które stosowane przewlekłe, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychicznych, upadków, złamań, hospitalizacji i śmiertelności, w sposób zależny od dawki [29,34,61,71]. W Stanach Zjednoczonych, wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek stwierdza się 3,2-krotne częstsze stosowanie opioidów niż w populacji ogólnej [11]. Brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych i wytycznych dotyczących leczenia bólu w niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek [4,31]. Leczenie bólu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest istotnym priorytetem badawczym. Poniższa praca stanowi przegląd aktualnej wiedzy medycznej w tym zakresie, celem poprawy skuteczności leczenia bólu w tej grupie chorych.

Podstawowe zasady

Przed wprowadzeniem leczenia, należy ocenić nasilenie i rodzaj bólu, a także patofizjologiczny mechanizm urazu, potencjalną odwracalność, ocenę chorób współistniejących oraz inne czynniki, które przyczyniają się do odczuwania bólu lub utrudniają leczenie bólu, takich jak depresja czy lęk [10,30]. Usuwanie leków lub ich metabolitów jest zależne od wielkości GFR, zatem podczas wyboru leku przeciwbólowego u pacjenta z niewydolnością nerek wymaga się także oceny wielkości filtracji kłębuszkowej pacjenta i możliwości interakcji z innymi stosowanymi lekami [53]. Dodatkowo u pacjentów dializowanych należy uwzględnić stopień usuwania analgetyku podczas zabiegu hemodializy lub dializy otrzewnowej, gdyż część pacjentów może wymagać dodatkowej dawki [62,70].

Metody nefarmakologiczne

Metody nefarmakologiczne stanowią niezwykle istotny element w multimodalnym leczeniu bólu przewlekłego. Do metod nefarmakologicznych zalicza się interwencje psychospołeczne lub behawioralne (np. terapia poznawczo-behawioralna), zabiegi fizjoterapeutyczne, akupunkturę czy stymulację elektryczną, a także interwencje takie jak blokady nerwów [12]. Interwencje psychospołeczne, fizjoterapia i interwencje oparte na ćwiczeniach są poparte dowodami naukowymi w zmniejszaniu dolegliwości bólowych w populacji ogólnej [6,22,56,67], niemniej dowody naukowe u pacjentów z niewydolnością nerek są ograniczone [55]. Biorąc pod uwagę, że interwencje nefarmakologiczne są względnie bezpieczne, dalsze badania powinny sprawdzać ich skuteczność i ograniczenia dla pacjentów z niewydolnością nerek [55].

Metody farmakologiczne

W leczeniu bólu u pacjentów z PChN zaleca się stosowanie drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [66].

1.Paracetamol

Acetaminofen jest nieopioidowym lekiem przeciwbólowym powszechnie stosowanym w przypadku bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie wymaga dostosowania dawki i jest bezpieczny w przewlekłej chorobie nerek, chociaż może powodować nefropatię przy długotrwałym stosowaniu, jest to niezmiernie rzadkie [40]. Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i tylko 2%–5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem [3]. Nie obserwuje się klinicznie istotnych zmian u pacjentów z niewydolnością nerek [12]. Paracetamol pozostaje lekiem z wyboru w leczeniu bólu o łagodnym do umiarkowanego nasilenia u pacjentów z niewydolnością nerek [38]. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek tj. GFR < 30 ml/min, zaleca się wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami do 6 godzin [53]. Podczas hemodializy paracetamol jest z ustroju usuwany, natomiast dializa otrzewnowa nie wpływa na stężenie w surowicy [12,51].

2.NLPZ

Stosowanie NLPZ wiąże się z ryzykiem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek [65]. Poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, zwiększają ryzyko ostrego uszkodzenia nerek, retencji sodu, nadciśnienia, hiperkaliemii i niewydolności serca [55,66,69] Mogą również nasilać zdarzenia sercowo-naczyniowe poprzez zwężenie naczyń i agregację płytek krwi [24]. NLPZ hamują również wytwarzanie tromboksanu A₂ i mogą powodować małopłytkowość zwiększając ryzyko krwawienia [35]. Osoby starsze mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych związanych z NLPZ, takich jak pobudzenie, depresja, lęk, paranoja, majaczenie i halucynacje [12]. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest mniejsze w przypadku selektywnych inhibitorów COX-2, ale ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo- naczyniowym [39,57]. Badania sugerują związek przewlekłego stosowania NLPZ ze zwiększonym ryzykiem progresji PChN i hospitalizacji u pacjentów z PChN [71]. Stosowanie NLPZ u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, ale wyniki te są utrudnione z powodu ograniczonych badań obserwacyjnych [45]. Stosowanie NLPZ jest dopuszczalne u pacjentów z niewydolnością nerek -w najmniejszej skutecznej dawce, przez najkrótszy możliwy czas, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka oraz oceny bilansu ryzyka i korzyści, unikając leków o długim okresie półtrwania [59,68]. Zdaniem ekspertów krótko działające NLPZ mogą być stosowane krótkoterminowo (poniżej 5 dni) u pacjentów w stadium 1-3 CKD, ostrożnie u pacjentów z w stadium 4 i powinno się ich unikać u pacjentów w stadium 5 [1,55,]. Niemniej, unikanie stosowania NLPZ wiąże się ze zwiększonym stosowaniem opioidów, dlatego dla każdego pacjenta należy ustalić indywidualny profil ryzyka NLPZ w porównaniu z małymi dawkami

opiodów [12]. Niektóre NLPZ są usuwane przez hemodializę, ale nie przez dializę otrzewnową [20].

3. Miejscowe NLPZ

Miejscowe NLPZ są skuteczne w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego, zarówno w stanach ostrych, jak i przewlekłych. Mają ograniczone działania niepożądane, gdyż są wchłaniane głównie lokalnie (2-3% dawki doustnej) i są bezpieczne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdy są stosowane na ograniczonej powierzchni [33].

4. Koanalgetyki

Gabapentyna, pregabalina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) są powszechnie stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego.

Leki przeciwpadaczkowe

Gabapentyna i pregabalina należą do leków przeciwpadaczkowych działających na podjednostkę alfa-2-deltę białka G regulowanego napięciem kanału wapniowego. Ulegają metabolizmowi wątrobowemu, a eliminowane są w postaci niezmienionej z moczem. Klirens gabapentyny i pregabaliny zmniejsza się, a okres półtrwania wzrasta proporcjonalnie do pogorszenia czynności nerek, zatem w przypadku stosowania tych leków wymaga się dostosowania dawki do czynności wydalniczej nerek [8,23,58]. Leki te związane są ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychicznych, upadków i złamań u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [28], a równoczesne stosowanie opiodów wiąże się ze zwiększoną hospitalizacją i śmiertelnością [63]. Mają również potencjał uzależniający, wobec czego należy je stosować ostrożnie, a pacjentów uważnie monitorować [43]. Karbamazepina w przeciwieństwie do gabapentyny i pregabaliny nie wymaga dostosowania dawki w przewlekłej niewydolności nerek [27].

Leki przeciwdepresyjne

Istnieje niewiele danych dotyczących stosowania TCA i SNRI u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [55]. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są związane z zależnymi od dawki objawami antycholinergicznymi i antyhistaminowymi. Chociaż nie jest konieczne zmniejszenie dawek TCA, pacjenci z PChN często reagują na mniejsze dawki [12]. Zarówno TCA, jak i SNRI mogą wywoływać SIADH [55]. Według FDA nie powinno się stosować SNRI u pacjentów z $Cl_{Cr} < 30$ ml/minutę lub dializowanych, jednak wytyczne Unii Europejskiej i Kanady sugerują jego stosowanie w ciężkiej PChN i ESKD przy niższych dawkach początkowych i ostrożnym monitorowaniu [47]. Nie ma wystarczających danych i precyzyjnych wytycznych dotyczących zastosowania SSRI i SNRI w bólu neuropatycznym u pacjentów z niewydolnością nerek. W leczeniu bólu neuropatycznego są one mniej skuteczne niż leki przeciwpadaczkowe i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ale mają mniej działań niepożądanych [41,46].

5. Opioidy

Metabolizm opiodów odbywa się głównie w wątrobie, a metabolity są wydalane przez nerki. Pacjenci z niewydolnością nerek są więc narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych opiodów ze względu na zmniejszoną eliminację i zwiększoną akumulację leku i metabolitów [12,52]. Decyzję o rozpoczęciu długoterminowego leczenia opiodami należy podjąć w oparciu o bilans korzyści i ryzyka oraz indywidualne czynniki pacjenta. Zaleca się stosowanie opiodów tylko w sytuacji niesatysfakcjonującego efektu przeciwbólowego za pomocą innych metod leczniczych i należy je stosować w minimalnych skutecznych dawkach [55]. Leczenie opiodami zaleca się zaczynać od preparatów o natychmiastowym uwalnianiu, od małych dawek i następnie stopniowo zwiększać dawkę przy ścisłym monitorowaniu działań niepożądanych [19,55]. Stosowanie opiodów w niewydolności nerek wiąże się z ryzykiem zaburzeń psychicznych, upadków, złamań, hospitalizacji i śmiertelności, które występują w sposób zależny od dawki i mogą być obserwowane nawet przy niższych dawkach [29,34,61].

Szczególnie narażoną grupą pacjentów na powyższe zagrożenia są osoby starsze i te, u których jednocześnie stosowane są leki uspokajające, takie jak gabapentynoidy czy benzodiazepiny [44,63]. Długoterminowa terapia za pomocą opioidów może również powodować dodatkowe działania niepożądane, takie jak przeczulica bólowa, sedacja i przedawkowanie [55]. Biorąc pod uwagę minimalne zmiany farmakokinetyki w niewydolności nerek, potencjalnie użytecznymi i bezpiecznymi opioidami w tej grupie chorych mogą być hydromorfon, fentanyl, metadon i buprenorfina. Wydaje się, że mają stabilne działanie przeciwbólowe podczas hemodializy [12]. Stabilność analgezji w trakcie leczenia przeciwbólowego podczas dializoterapii będzie różna, w zależności od stosowanego leku. W przypadku opioidów, które są dobrze dializowane, pacjenci mogą wymagać dodatkowej dawki leku przeciwbólowego, natomiast opioidy, które nie są dobrze dializowane, będą miały bardziej stabilną analgezję [12].

Kodeina

Kodeina należy do słabych opioidów i znajduje się na drugim szczeblu drabiny analgetycznej WHO. Przy udziale enzymu CYP2D6 lek ten jest metabolizowany w wątrobie do morfiny zapewniając efekt przeciwbólowy. Odsetek kodeiny przekształcanej w morfinę jest zmienny osobniczo i zależy m.in. od polimorfizmu genetycznego genu CYP2D6. W zależności od aktywnych kopii CYP2D6, wyróżnia się „szybkich metabolizerów” i „wolnych metabolizerów” [12]. Indywidualna odpowiedź metaboliczna jest bardzo zmienna i może skutkować nieprzewidywalną toksycznością przy niewielkich dawkach lub słabą odpowiedzią przeciwbólową przy standardowych dawkach [16]. Zarówno kodeina, jak i jej metabolity są wydalane przez nerki i gromadzą się u pacjentów z niewydolnością nerek, skutkując nasileniem działań niepożądanych tj. sedacji, hipotensji czy depresji układu oddechowego [2].

Tramadol

Tramadol jest nietypowym lekiem przeciwbólowym o podwójnym mechanizmie działania. Działa jako słaby agonista receptorów opioidowych jednocześnie aktywując zstępujące szlaki antynocyceptywne -noradrenergiczny i serotonergiczny [18]. Tramadol i jego aktywny metabolit M1 są wydalane przez nerki, a jego metabolizm może się zmieniać w sposób nieprzewidywalny, w zależności od indywidualnego profilu genetycznego cytochromu P450 [55]. Tramadol nie wykazuje działania nefrotoksycznego przy standardowych dawkach terapeutycznych, niemniej okres półtrwania u pacjentów z niewydolnością nerek jest wydłużony i jego podawanie w tej grupie chorych wymaga dostosowania dawki [53]. Zdaniem ekspertów, należy go stosować z najwyższą ostrożnością i w zmniejszonych dawkach, a najlepiej unikać u pacjentów z niewydolnością nerek [55]. Zaleca się wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami oraz unikanie preparatów Tramadolu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek [7,21]. Tramadol obniża próg drgawkowy i ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie powinien być stosowany w połączeniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Podczas hemodializy Tramadol jest usuwany z ustroju [52].

Morfina

Morfina w przypadku niewydolności nerek ma wysokie ryzyko kumulacji neurotoksycznych metabolitów, które mogą prowadzić do istotnych klinicznie działań niepożądanych i powikłań, dlatego jest przeciwwskazana u pacjentów z PChN lub ESKD [55,60]. Zabieg hemodializy, ale nie dializa otrzewnowa, usuwa lek z organizmu [53].

Oksykodon

Osykodon jest jednym z najczęściej przepisywanych opioidów pacjentom z chorobami nerek w USA [34]. Należy zachować ostrożność przy preparatach długodziałających i przy przepisywaniu jednocześnie z lekami wpływającymi na metabolizm CYP3A4 lub CYP2D6

[55]. W przebiegu niewydolności nerek występuje upośledzona eliminacja i wydłużony okres półtrwania, dlatego w tej grupie pacjentów należy zredukować dawkę Oksykodonu [52].

Fentanyl

Fentanyl wydaje się być bezpieczny w chorobach nerek, niemniej dowody są ograniczone [55]. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym około 10% dawki jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej [21]. Wydaje się, iż wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę fentanylu jest ograniczony, niemniej należy zachować ostrożność [7].

Metadon

Metadon jest syntetycznym opioidem, który dodatkowo działa jako antagonist receptoru NMDA, co zapewnia mu dodatkową skuteczność w bólu neuropatycznym. Metabolizowany jest w wątrobie, a wydalany przez nerki i przewód pokarmowy. Okres półtrwania Metadonu może wynosić od 8 do nawet 80 h [52]. W przewlekłej chorobie nerek główną drogą wydalania Metadonu i jego metabolitu jest eliminacja z kałem, dlatego Metadon uważa się za lek bezpieczny u chorych z upośledzoną funkcją nerek [36]. Metadon i jego metabolity nie kumulują się w PChN, ani w ESKD, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki [55]. Nie wymaga się również dostosowania dawki u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy, ponieważ nie jest on dializowany [49]. Metadon może wydłużać odstęp QT, a często występujące w chorobie nerek nieprawidłowości elektrolitowe, takie jak hipo/hiperkaliemia lub hipo/hipermagnezemia, mogą nasilać potencjał arytmii [55].

Buprenorfina

Charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z klasycznymi opioidami i może zapewniać przewagę terapeutyczną i bezpieczniejszą alternatywę w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nerek, którzy są uzależnieni od opioidów [5,54,55]. Metabolizm przebiega w wątrobie z udziałem CYP do aktywnego metabolitu, który jest eliminowany z żółcią na drodze glukuronidacji [35]. Buprenorfina nie wymaga modyfikacji dawki u pacjentów z niewydolnością nerek i z uwagi na swój profil bezpieczeństwa jest preferowanym lekiem u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek [48].

Wnioski

Ból u pacjentów z niewydolnością nerek jest powszechnie występującym objawem i stanowi wyzwanie terapeutyczne. Aktualnie brakuje precyzyjnych wytycznych dotyczących leczenia bólu w tej grupie chorych. Przegląd literatury wskazuje również, iż dolegliwości bólowe u pacjentów z niewydolnością nerek są najczęściej leczone nieprawidłowo lub niedostatecznie. Przy doborze leczenia farmakologicznego niezbędna jest właściwa ocena pacjenta pod względem funkcji nerek, chorób współistniejących oraz innych stosowanych leków. Większość leków wymaga dostosowania dawki do funkcji nerek oraz wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami. Chorzy ci wymagają szczególnego monitorowania pod względem ewentualnych działań niepożądanych czy powikłań. W wielowymiarowym leczeniu chorych niezwykle istotne jest również leczenie niefarmakologiczne oraz leczenie chorób współistniejących. Niezbędne są dalsze badania w tej grupie chorych nad bezpiecznymi metodami leczenia bólu. Właściwe leczenie bólu u pacjentów z niewydolnością nerek w oparciu o dostępne dane może pozwolić na skuteczniejsze leczenie dolegliwości bólowych w tej grupie chorych.

Bibliografia:

1. Baker M, Perazella MA.: NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis*, 2020;76(4):546-557.
2. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al.: Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 2008;11:105-20.
3. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al.: Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*, 2006;12(3-4):250-75.

4. Bourbonnais FF, Tousignant KF.: Experiences of Nephrology Nurses in Assessing and Managing Pain in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Nephrol Nurs J*, 2020;47(1):37-44.
5. Breivik H, Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K, et al.: A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naïve to potent opioids. *Scand J Pain*, 2010;1(3):122-141.
6. Brintz CE, Cheatle MD, Dember LM, et al.: Nonpharmacologic Treatments for Opioid Reduction in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 2021;41(1):68-81.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-poltram-retard-2018-07pl.pdf>
8. Cheikh Hassan HI, Brennan F, Collett G, et al.: Efficacy and safety of gabapentin for uremic pruritus and restless legs syndrome in conservatively managed patients with chronic kidney disease. *J Pain Symptom Manage*, 2015;49(4):782-9.
9. Cukor D, Saggi SJ, Ahmad R, et al.: Pain experienced by dialysis patients in two culturally diverse populations. *Hemodial Int*, 2019;23(4):510-512.
10. Dansie EJ, Turk DC.: Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth*, 2013;111(1):19-25.
11. Daubresse M, Alexander GC, Crews DC, et al.: Trends in Opioid Prescribing Among Hemodialysis Patients, 2007–2014. *Am J Nephrol*, 2019;49:20-31.
12. Davison SN.: Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019;14(6):917-931.
13. Davison SN, Jhangri GS.: Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage*, 2010 ;39(3):477-85.
14. Davison SN, Koncicki H, Brennan F: Pain in chronic kidney disease: A scoping review. *Semin Dial*, 2014; 27: 188–204.
15. Dąbrowska-Bender M, Dykowska G, Żuk W, et al.: The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence*, 2018;12:577-583
16. Dean L.: Codeine therapy and CYP2D6 genotype. -in- Pratt V, Mcleod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W. (eds.): *Medical Genetics Summaries*, National Center for Biotechnology Information (US), 2017.
17. Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A, et al.: Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego - przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. *Ból*, 2015;16(3)6:7-28.
18. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Woron J, et al.: Opioidowe leki przeciwbólowe. -in- Leczenie bólu, Wordliczek J, Dobrogowski J, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2017; 54-84.
19. Dowell D, Haegerich TM, Chou R.: CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain -United States. *JAMA*, 2016 ;315(15):1624-45.
20. Graczyk M, Krajnik M.: Stosowanie analgetyków nieopioidowych a przewlekła choroba nerek. *Palliat. Med. Pract*, 2013; 7, 3–4: 95–104.
21. Graczyk M, Zylisz Z.: Co powinniśmy wiedzieć o stosowaniu leków opioidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek? *Medycyna Palliat. Med. Pract*, 2007;1(2)54-60.
22. Guarino H, Fong C, Marsch LA, et al.: Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Chronic Pain Patients with Aberrant Drug-Related Behavior: Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Pain Med*, 2018;19(12):2423–37.

23. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, et al.: Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;19(12):3137–9.
24. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*, 2017;42(1):27–38.
25. Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, et al.: Pain, sleep disturbance and survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2012;27(2):758–65.
26. Hsu H-J, Wu I-W, Hsu K-H, et al.: The association between chronic musculoskeletal pain and clinical outcome in chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *Ren Fail*, 2019;41(1):257–66.
27. Ibrahim H, Oman Z, Schuelke M, et al.: Treatment of Gabapentin Toxicity With Peritoneal Dialysis: Assessment of Gabapentin Clearance. *Am J Kidney Dis*, 2017;70(6):878-880.
28. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, et al.: Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2018;29(7):1970–8.
29. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, et al.: Opioid Analgesics and Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018;13(5):746–53.
30. Jackman RP, Purvis JM, Mallett BS.: Chronic nonmalignant pain in primary care. *Am Fam Physician*, 2008;78(10):1155–62.
31. Jawed A, Moe SM, Moorthi RN, et al.: Increasing Nephrologist Awareness of Symptom Burden in Older Hospitalized End-Stage Renal Disease Patients. *Am J Nephrol*, 2020;51(1):11–6.
32. Jhamb M, Abdel-Kader K, Yabes J, et al.: Comparison of Fatigue, Pain, and Depression in Patients With Advanced Kidney Disease and Cancer—Symptom Burden and Clusters. *J Pain Symptom Manage*, 2019;57(3):566–575.
33. Kienzler JL, Gold M, Nollevaux F.: Systemic Bioavailability of Topical Diclofenac Sodium Gel 1% Versus Oral Diclofenac Sodium in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2010;50(1):50–61.
34. Kimmel PL, Fwu CW, Abbott KC, et al.: Opioid Prescription, Morbidity, and Mortality in United States Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2017;28(12):3658-3670.
35. Klinge M, Coppler T, Liebschutz JM, et al.: The assessment and management of pain in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep*, 2018; 17(1):42-51.
36. Kreek MJ, Schechter AJ, Gutjahr CL, et al.: Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend*, 1980;5(3):197-205.
37. Król E, Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne*, 2008;1(1):1-6.
38. Kurella M, Bennett WM, Chertow M.: Analgesia in patients with esrd: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis*, 2003;42:217-28.
39. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al.: Effects of Celecoxib, a Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor, on Platelet Function in Healthy Adults: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Pharmacol*, 2000;40(2):124–32.
40. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al.: Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*, 2018;84(10):2218–30.
41. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, et al.: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*, 1996;68(2-3):217-27.
42. Mercadante S, Ferrantelli A, Tortorici C, et al.: Incidence of Chronic Pain in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Pain Symptom Manage*, 2005;30(4):302–4.
43. Mersfelder TL, Nichols WH.: Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother*, 2016;50(3):229–33.

44. Muzaale AD, Daubresse M, Bae S, et al.: Benzodiazepines, Codispensed Opioids, and Mortality among Patients Initiating Long-Term In-Center Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020;15(6):794–804.
45. Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al.: Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol*, 2008;38(4):296–304.
46. Narain T, Adcock L.: Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018.
47. Nguyen T, Shoukhardin I, Gouse A.: Duloxetine Uses in Patients With Kidney Disease. *Am J Ther*, 2019;26(4):e516–9.
48. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, et al.: The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets*, 2010;11(6):752-8.
49. Opdal MS, Arnesen M, Müller LD, et al.: Effects of Hemodialysis on Methadone Pharmacokinetics and QTc. *Clin Ther*, 2015;37(7):1594-9.
50. O'Brien T, Ahn JS, Chye R, et al.: Understanding transdermal buprenorphine and a practical guide to its use for chronic cancer and non-cancer pain management. *J Opioid Manag*, 2019;15(2):147-158.
51. Pham PC, Khaing K, Sievers TM, et al.: 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*, 2017;10(5):688-697.
52. Porażka J, Karbownik A, Szałek E, et al.: Zmiany w farmakokinetyce analgetyków u pacjentów z niewydolnością nerek. *Farm Wsól*, 2015;8:1-9.
53. Przekłasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Woronicza J, et al.: Leczenie bólu u chorych z niewydolnością nerek – aspekty kliniczne. *Medycyna bólu Terapia* 2021, 7 (402):64 - 71.
54. Rauck RL, Potts J, Xiang Q, et al.: Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgrad Med*, 2016;128(1):1–11.
55. Roy PJ, Weltman M, Dember LM, et al.: Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020;29(6):671-680.
56. Searle A, Spink M, Ho A, et al.: Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil*, 2015;29(12):1155–67.
57. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al.: Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal Effects of Celecoxib in Rheumatoid Arthritis. *JAMA*, 1999;282(20):1921
58. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al.: Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*, 2017;70(5):638–55.
59. Sriperumbuduri S, Hiremath S.: The case for cautious consumption. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019;28(2):163–70.
60. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G.: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 1999;37(1):17-40.
61. Vangala C, Niu J, Montez-Rath ME, et al.: Hip Fracture Risk among Hemodialysis-Dependent Patients Prescribed Opioids and Gabapentinoids. *J Am Soc Nephrol*, 2020;31(6):1325-1334.
62. Velenosi TJ, Urquhart BL.: Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014;10(8):1131-43.
63. Waddy SP, Becerra AZ, Ward JB, et al.: Concomitant Use of Gabapentinoids with Opioids Is Associated with Increased Mortality and Morbidity among Dialysis Patients. *Am J Nephrol*, 2020;51(6):424-432.

64. Weisbord SD, Mor MK, Sevick MA, et al.: Associations of Depressive Symptoms and Pain with Dialysis Adherence, Health Resource Utilization, and Mortality in Patients Receiving Chronic Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014; 9(9):1594–602.
65. Whelton A.: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*, 1999;106(5B):13S-24S.
66. WHO: WHO's cancer pain ladder for adults, 2017 Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Accessed September 14, 2018
67. Williams AC, Eccleston C, Morley S.: Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;11(11):CD007407
68. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al.: A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*, 2018;9(1):143-150.
69. Woron J: Nieopioidowe leki przeciwbólowe w leczeniu bólu. -in- *Kompendium Leczenia Bólu*, Malec-Milewska M, Woron J, Wydawca Medical Education, Warszawa, 2017;23-43.
70. Zajaczkowska R, Woron J, Krajnik Małgorzata et al.: Leczenie bólu u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością narządową. -in- *Leczenie bólu*, Wordliczek J, Dobrogowski J, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2017; 629-635.
71. Zhan M, Doerfler RM, Xie D, et al.: Association of Opioids and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Outcomes in CKD: Findings From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*, 2020;76(2):184-193.